

УДК 612.337

КАЛИЕВЫЕ КАНАЛЫ В ЭФФЕКТАХ СЕРОВОДОРОДА НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА КРЫСЫГ.И. Сабируллина¹, М.У. Шафигуллин¹, Н.Н. Хаертдинов¹,
Р.А. Зефилов², Г.Ф. Ситдикова¹¹ Казанский федеральный университет² Республиканская клиническая больница Минздрава РФ,
г. Казань

E-mail: Sabirullina.Gulia@yandex.ru

Ситдикова Гузель Фаритовна, д-р биол. наук, профессор, зав. каф. физиологии человека и животных Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального (Приволжского) университета.

E-mail: Guzel.Sitdikova@ksu.ru

Область научных интересов: нейробиология, физиология висцеральных функций, газотрансмиттеры.

Сабируллина Гулия Ильнатовна, аспирант каф. физиологии человека и животных Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального (Приволжского) университета. E-mail: sabirullina.gulia@yandex.ru

Область научных интересов: физиология висцеральных функций, газотрансмиттеры.

Шафигуллин Марат Ульфатович, магистрант каф. физиологии человека и животных Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального (Приволжского) университета. E-mail: Shafigullinmu@gmail.com

Область научных интересов: физиология висцеральных функций, газотрансмиттеры.

Зефилов Руслан Андреевич, канд. мед. наук, врач отделения абдоминальной хирургии Республиканской клинической больницы Минздрава РФ, г. Казань.

E-mail: zefiroval@rambler.ru

Область научных интересов: физиология висцеральных функций, газотрансмиттеры.

Хаертдинов Наиль Назимович, канд. биол. наук, ассистент каф. физиологии человека и животных Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального (Приволжского) университета.

E-mail: Xaertdinov@yandex.ru

Область научных интересов: физиология висцеральных функций, газотрансмиттеры.

Сероводород – эндогенно синтезируемый газ, обладает расслабляющим действием на гладкомышечные ткани. Целью нашего исследования было исследование участия калиевых каналов в эффектах сероводорода на спонтанную сократительную активность тощей кишки крысы в изометрических условиях. Наши результаты показали, что донор сероводорода – гидросульфид натрия (NaHS) – в концентрациях от 10 до 200 мМ оказывал ингибирующее влияние на амплитуду, тоническое напряжение и частоту сокращения кишечника. Аналогичным эффектом обладал его эндогенный донор L-цистеин, а блокаторы синтеза сероводорода показали обратный эффект. Полученные данные в совокупности свидетельствуют о наличии эндогенного синтеза в ткани кишечника. Исследовали роль Са-активируемых, потенциал-зависимых и АТФ-зависимых калиевых каналов в эффектах газа. Было показано, что Са-активируемые и потенциал-зависимые калиевые каналы не принимали участия в эффектах сероводорода на амплитуду, тонус и частоту спонтанных сокращений, а активация АТФ-зависимых калиевых каналов опосредует его эффекты на тоническое напряжение гладкомышечных клеток кишечника.

Ключевые слова:

Сероводород, гладкомышечные клетки, тощая кишка, калиевые каналы.

H₂S является эндогенно синтезируемым газом, регулирующим разнообразные физиологические функции, в том числе двигательную активность желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Ферменты синтеза H₂S были обнаружены в слизистой желудка [5], энтеральной нервной системе [10], а также в интерстициальных клетках Кахаля [16]. Помимо участия в регуляции двигательной активности в желудочно-кишечном тракте, показано участие H₂S в ноцицепции, секреторной функции слизистой, в развитии воспалительных процессов [7, 16]. Данные о влиянии H₂S на двигательную активность неоднозначны, выявлено расслабляющее действие этого газомедиатора в различных отделах ЖКТ у разных видов животных [4, 6, 8, 10, 15, 18]. Например, H₂S ингибирует спонтанное или вызванное ацетилхо-

лином сокращение подвздошной кишки у некоторых животных, в том числе у кроликов и морской свинки [8]. Однако имеются данные и о двойственной роли H₂S в регуляции двигательной активности ЖКТ в зависимости от концентрации [19]. Механизмы действия H₂S по данным

разных авторов также неоднозначны. Ряд исследований указывает на то, что H_2S активирует АТФ-зависимые К-каналы (K_{ATP} -каналы) [3, 6, 11, 17, 19]. Также эффекты H_2S на сократительную активность связывают с взаимодействием с системой оксида азота [3, 6] и влиянием на внутриклеточные ферменты, регулирующие сократимость [15]. Другие исследования показывают, что K_{ATP} -каналы не принимают участия в расслабляющем влиянии H_2S в подвздошной кишке морской свинки [18]. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что регулирование H_2S в ЖКТ находится под контролем целого ряда механизмов, и даже в пределах одного вида эффекты и механизмы действия газа различаются. Целью работы было выявление влияния H_2S на двигательную активность тощей кишки крысы и анализ роли калиевых каналов в эффектах газа.

Методика исследований

Эксперименты по анализу спонтанной сократительной активности проводили на изолированных полосках сегмента тощей кишки взрослых крыс *Rattus norvegicus*. Для регистрации изометрических сокращений кишечника использовали установку для работы с изолированными органами фирмы Biopac Systems, Inc. (США) Перед проведением эксперимента животное анестезировалось с использованием 5 % изофлурана (Abbott Laboratories, North Chicago, IL, USA). Крысу декапитировали и производили препаровку. Брюшную полость вскрывали от лонного сочленения до грудины при помощи ножниц и вырезали отрезки тощей кишки длиной 8 мм. Для исследования сегмент тощей кишки подвешивали вертикально в ванночке объемом 20 мл, нижний конец сегмента фиксировали к резиновому блоку, другой конец соединяли с тензометрическим датчиком (TSD125C, Biopac Systems, Inc., США). При проведении экспериментов после закрепления сегмента кишечника проводили стабилизацию сокращений в течение 60 минут, после чего добавлялись исследуемые вещества. Регистрация и последующий анализ параметров сокращения препарата проводилась с помощью программы AcqKnowledge 4.1. Анализировали амплитуду сокращения, тоническое напряжение и частоту сокращения сегмента тонкого кишечника. Силу сокращения выражали в граммах. Для оценки тонического напряжения использовали значения максимального расслабления между сокращениями.

В экспериментах использовался раствор Тирода следующего состава (мМ): NaCl 121,0; KCl 5,9; CaCl₂ 2,5; MgCl₂ 1,2; NaHCO₃ 25,0; NaH₂PO₄ 1,2; glucose 8,0 (pH 7,2-7,4), $t = 37^\circ\text{C}$. Раствор постоянно аэрировался смесью O_2 95 % и CO_2 5 % (карбоген).

H_2S в экспериментах получали с помощью донора гидросульфида Na (NaHS). NaHS широко используется в научных исследованиях в качестве донора H_2S [1], так как в водных растворах диссоциирует до иона натрия (Na^+) и гидросульфидного аниона (HS^-), который реагирует с протоном (H^+), образуя H_2S . Известно, что в физиологическом растворе одна треть H_2S находится в недиссоциированной форме, а остальные две трети существуют в виде HS^- (Abe, Kimura, 1996).

В экспериментах также использовали тетраэтиламмоний (ТЭА), 4-аминопиридин (4-АП), глибенкламид, диазоксид, L-цистеин, бета-цианоаланин, пропаргилглицин, аминоксиацетилую кислоту (Sigma, США). Вещества, не растворимые в воде, растворяли в диметилсульфоксиде (DMSO), который в используемой концентрации (не более 0,01 %) не оказывал влияния на спонтанную сократительную активность препарата.

Результаты исследования и их обсуждение

В контроле регистрировались спонтанные сокращения отрезка тощего кишечника, средняя частота которых составила $0,45 \pm 0,01$ Гц и амплитуда $0,57 \pm 0,50$ г ($n = 20$). Кумулятивная аппликация NaHS в концентрациях 10, 50, 100, 200 мкМ приводила к дозозависимому снижению амплитуды сокращений по сравнению с исходным уровнем. Дальнейшее повышение концентрации NaHS приводило к полному блокированию сократительной активности. Эффект газа был обратим, и сократительная активность полоски кишечника быстро возвращалась к исходным значениям при отмывке. В концентрации 200 мкМ NaHS снижал амплитуду сокраще-

ний до $19,6 \pm 2,8 \%$ ($n = 20$, $p < 0,05$), тоническое напряжение – до $87,7 \pm 2,5 \%$ ($n = 20$, $p < 0,05$), частоту – до $90,08 \pm 2,17 \%$ ($n = 21$, $p < 0,05$) по сравнению с контролем (рис. 1).

Используемые нами концентрации NaHS находятся в пределах концентраций, используемых другими исследователями (10–3000 мкМ) (6, 15, 18). Данные концентрации не являются токсичными, так как сокращения быстро восстанавливаются после отмывки и после повторных аппликаций даже более высоких концентраций NaHS. С учетом того, что в наших экспериментальных условиях ($t = 37^\circ\text{C}$) только 18 % NaHS образует H_2S , действующие концентрации составляют от 1,8 до 36 мкМ. Несмотря на то что концентрации H_2S , определяемые в тканях, находятся в наномолярных пределах, локальные концентрации газа могут быть намного выше, чем в плазме или ткани, так как H_2S освобождается локально вблизи мишени действия [12].

Надо также отметить, что в начальный период после добавления в ванночку NaHS в концентрации 200 мкМ в части экспериментов (9 из 20) наблюдалось повышение амплитуды спонтанных сокращений. В течение первой минуты после добавления вещества сила сокращений увеличивалась до $121,9 \pm 3,6 \%$ ($n = 9$, $p < 0,05$), тоническое напряжение до $125,51 \pm 10,86 \%$, частота не изменялась – $101,78 \pm 1,3 \%$ ($n = 9$, $p > 0,05$) (рис. 1).

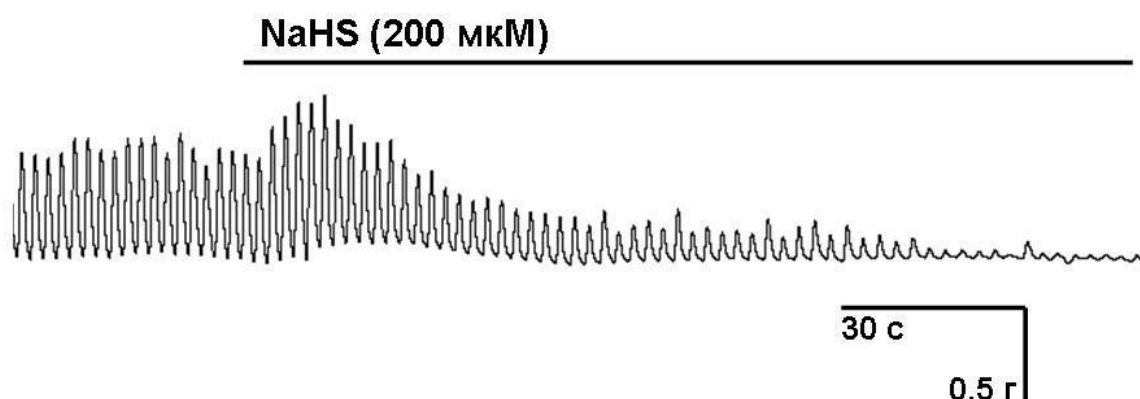


Рис. 1. Механограмма спонтанной сократительной активности отрезка тощей кишки крысы при аппликации NaHS в концентрации 200 мкМ

Известно, что H_2S может синтезироваться в различных отделах ЖКТ у разных видов животных в процессе метаболизма L-цистеина как с помощью ферментов, так и сульфатредуцирующими бактериями, являющимися частью нормальной энтеробактериальной флоры [5, 8, 12, 13, 16]. Сульфатредуцирующие бактерии (СРБ) ЖКТ в процессе метаболизма производят H_2S . Доказательством связи чрезмерного уровня H_2S и патологии толстой кишки является роль СРБ при язвенном колите и, возможно, раке прямой кишки. Показано, что уровень H_2S в просвете ободочной кишки у человека достигает 1,0–2,4 мМ [14].

Эндогенно H_2S в тканях млекопитающих образуется в процессе метаболизма L-цистеина, его синтез катализируется тремя ферментами: цистатионин бета синтазой (CBS), цистатионин гамма лиазой (CSE) и 3-меркаптопируват сульфотрансферазой [2, 8]. Для выявления эндогенного синтеза H_2S в клетках кишечника мы использовали его субстрат синтеза – L-цистеин, а также блокаторы фермента CSE пропаргилглицин и бета-циаоноаланин, блокатор CBS – аминоксисацетиловую кислоту (АОАК).

L-цистеин при кумулятивном добавлении 10, 50, 100, 200 мкМ и 1 мМ в конечной концентрации 1 мМ приводил к дозозависимому снижению амплитуды до $76,4 \pm 3,2 \%$ ($n = 7$, $p < 0,05$), тонического напряжения до $78,8 \pm 7,5 \%$ ($n = 7$, $p < 0,05$), не изменяя частоту спонтанных сокращений – $100,3 \pm 2,2 \%$ ($n = 7$, $p < 0,05$) (рис. 2).

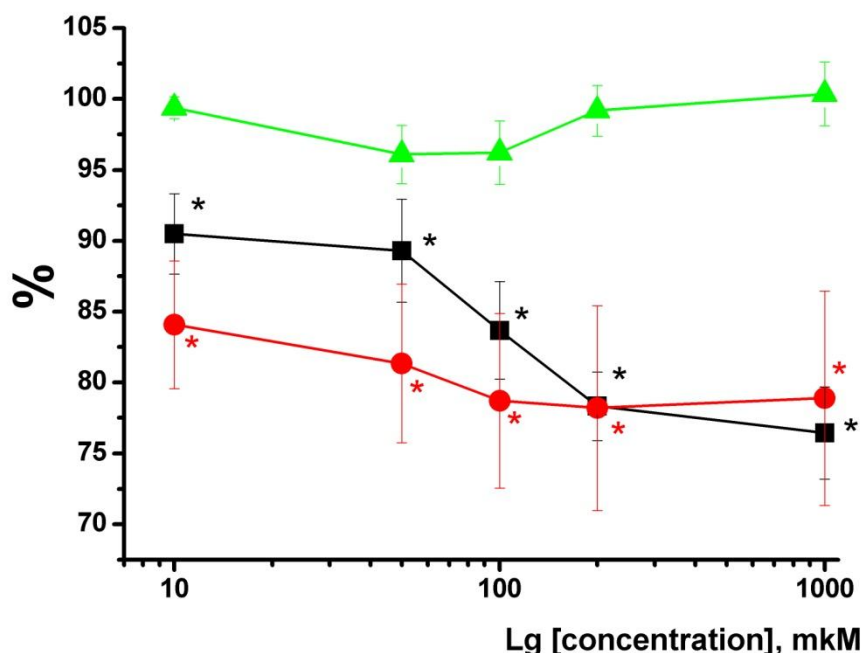


Рис. 2. Влияние субстрата синтеза сероводорода L-цистеина на параметры спонтанного сокращения сегмента тощей кишки крысы.

Представлены эффекты L-цистеина в условиях кумулятивной аппликации различных концентраций (10, 50, 100, 200 мкМ, 1 мМ) на амплитуду (квадрат), частоту (треугольник) спонтанных сокращений и тоническое напряжение (круг) относительно исходного уровня в %

* – $p < 0.05$ относительно исходных значений

Блокатор CSE пропаргилглицин в концентрации 1 мМ к 20-й минуте после добавления повышал амплитуду до $108,6 \pm 3,2$ % ($n = 6$, $p < 0,05$) и тоническое напряжение до $110,5 \pm 2,4$ % ($n = 6$, $p < 0,05$), не влияя на частоту – $99,6 \pm 0,7$ % ($n = 6$, $p < 0,05$). Другой блокатор CSE – бета-цианоаланин (β -ЦА) – в концентрации 500 мкМ повысил амплитуду до $121,76 \pm 6,3$ % ($n = 4$, $p < 0,05$), частота и тонус сокращений достоверно не менялись. Ингибитор CBS аминоксиацетил-овая кислота (АОАК) не приводил к изменению амплитуды сокращения, незначительно снижая тонус и частоту, что, возможно, связано с неспецифическим влиянием данного блокатора.

Таким образом, субстрат синтеза H_2S L-цистеин вызвал снижение силы сокращения и тонуса гладких мышц как и донор H_2S , а блокаторы CSE вызывали обратный эффект, что, по-видимому, свидетельствует о возможности эндогенного синтеза газа в ткани кишечника. Отсутствие эффекта блокатора CBS может указывать на меньшую экспрессию этого фермента в тканях тощей кишки или отсутствие его тонической активности. Действительно, показаны различия в экспрессии ферментов синтеза H_2S и эндогенных концентраций газа в различных отделах ЖКТ. Так, экспрессия CSE одинаково выражена в стенке желудка и тощей кишки крысы, тогда как экспрессия CBS преобладает в желудке, а синтез H_2S в стенке желудка выше, чем в тощей кишке [13].

Известно, что K^+ -каналы играют ключевую роль в поддержании тонуса гладких мышц, принимают участие в контроле сокращения гладкой мускулатуры ЖКТ, оказывая влияние на потенциал покоя, медленные волны деполяризации, длительность потенциала действия [9]. К-каналы могут являться мишенью действия $NaHS$ в различных тканях. В нашем исследовании мы рассмотрели роль Ca^{2+} -активируемых, потенциал-зависимых и АТФ-зависимых К-каналов в расслабляющем эффекте H_2S на гладкие мышцы кишечника. Неспецифический блокатор Ca^{2+} -активируемых и потенциал-зависимых калиевых каналов – ТЭА в концентрации 10 мМ вызывал повышение амплитуды сокращений до $151,98 \pm 9,46$ % ($n = 9$, $p < 0,05$) и тонического напряжения до $107,9 \pm 3,57$ % ($n = 10$, $p < 0,05$) относительно контроля, при этом частота сокращений

достоверно не изменялась. Повышение амплитуды сокращения при ингибировании K^+ -каналов связано с увеличением длительности реполяризации потенциалов действия гладкомышечных клеток и усилением входа ионов Ca^{2+} , запускающих процесс сокращения. В условиях блокирования К-каналов ТЭА эффекты NaHS на амплитуду, тоническое напряжение и частоту сокращений полностью сохранялись.

По проводимости различают Ca^{2+} -активируемые калиевые каналы большой (BK-каналы) и малой проводимости (SK-каналы). SK-каналы слабо чувствительны к ТЭА, поэтому для выявления роли SK-каналов в эффектах H_2S использовали ингибитор NS 8593 в концентрации 4 мкМ, аппликация которого не приводила к достоверному изменению параметров спонтанного сокращения. На фоне действия NS 8593 эффекты NaHS на амплитуду, частоту и тоническое напряжение полосы сохранялись – $26,11 \pm 5,76 \%$, $92,84 \pm 2,26 \%$ и $88,04 \pm 3,7 \%$ ($n = 6$, $p < 0,05$) соответственно.

Блокатор потенциал-зависимых К-каналов 4-АП в концентрации 200 мкМ приводил к повышению амплитуды до $121,4 \pm 4,8 \%$ ($n = 6$, $p < 0,05$) относительно контроля, при этом частота сокращений и тоническое напряжение не изменялись. На его фоне эффект NaHS на амплитуду и мышечный тонус сохранялся, тогда как на частоту сокращения не проявлялся. Полученные результаты указывают, что кальций-активируемые калиевые каналы не принимают участия в эффектах H_2S на сократимости гладких мышц кишечника, тогда как активирующий эффект NaHS на потенциал-зависимые К-каналы пейсмекерных клеток может опосредовать его эффекты на частоту сокращений.

Известно, что в сосудистых гладкомышечных клетках эффекты NaHS опосредуются через активацию K_{ATP} -каналов [6, 3, 19]. Для выявления роли K_{ATP} -каналов рассматривали эффекты донора H_2S на фоне блокирования и активации этих каналов. Ингибитор K_{ATP} -каналов глибенкламид в концентрации 50 мкМ приводил к понижению амплитуды сокращений до $63,84 \pm 5,93 \%$ ($n = 10$, $p < 0,05$) и частоты до $90,73 \pm 1,91 \%$ ($n = 10$, $p < 0,05$), тоническое напряжение при этом не менялось – $103,52 \pm 3,07 \%$ ($n = 10$, $p > 0,05$) (рис. 3).

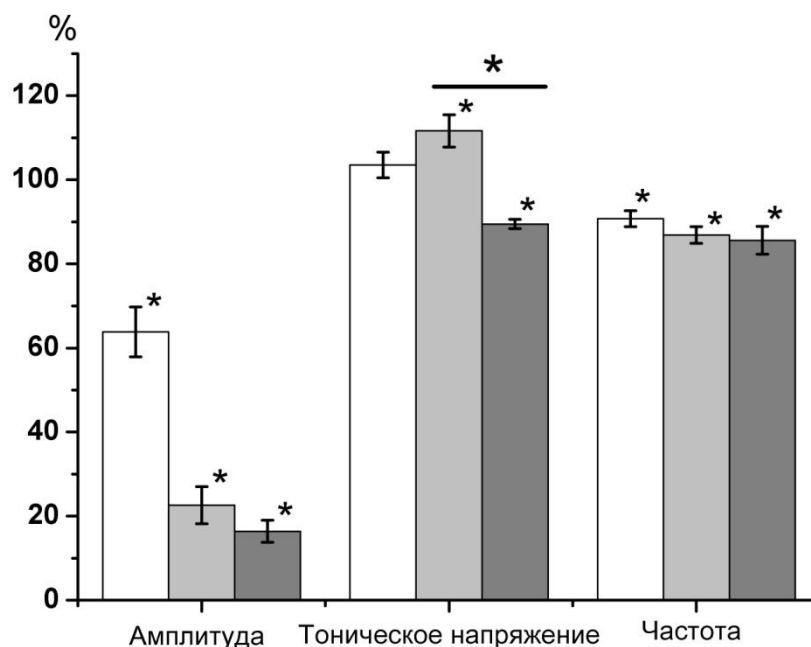


Рис. 3. Эффекты сероводорода на параметры спонтанной активности сегмента тощей кишки крысы на фоне блокатора K_{ATP} -каналов глибенкламида.

Представлены эффекты глибенкламида (50 мкМ) на параметры относительно контроля (белый столбик), NaHS (200 мкМ) на фоне глибенкламида (серый столбик) и NaHS (200 мкМ) в контроле (темно-серый столбик).

Снижение базовой спонтанной активности под действием глибенкламида наблюдалось и в подвздошной кишке крысы, что указывает на роль этих каналов в модуляции спонтанной активности [15]. На фоне действия глибенкламида эффект NaHS на амплитуду и частоту сокращений полностью сохранялся ($22,60 \pm 4,39$ % и $86,88 \pm 1,99$ % соответственно), тогда как тоническое напряжение достоверно повысилось до $111,65 \pm 3,83$ % ($n = 10$, $p < 0,05$) (рис.3). При этом в первую минуту аппликации NaHS на фоне глибенкламида эффект активирующий эффект на амплитуду сокращения был выражен больше, чем в контроле, однако тоническое напряжение не изменялось. Данные представлены в табл. 1.

Таблица 1. Влияние гидросульфида натрия на амплитуду и тонус гладко-мышечных клеток кишечника в начале и в конце аппликации

Время аппликации	1 мин		20 мин	
Параметры сократительной активности	NaHS	глибенкламид + NaHS	NaHS	глибенкламид + NaHS
Амплитуда	$122 \pm 3,6^*$	$182,5 \pm 30,3^{* \#}$	$19,6 \pm 2,8^*$	$22,6 \pm 4,4^*$
Тоническое напряжение	$125,5 \pm 10,8^*$	$103,6 \pm 3,3^{\#}$	$87,7 \pm 2,5^*$	$111,65 \pm 3,8^{* \#}$

* – $p < 0,05$ относительно исходных значений

– $p < 0,05$ относительно эффекта NaHS

Роль данных типов каналов также подтверждают и исследования механизмов действия NaHS в тонком и толстом кишечнике, где апамин и глибенкламид частично снимали ингибиторные эффекты NaHS [6]. Для активации K_{ATP} -каналов использовали диазоксид (100 мкМ). Диазоксид вызывал снижение силы сокращения сегмента тощей кишки до 68 ± 8 % ($n = 4$, $p < 0,05$) от контрольных значений, не изменяя частоты спонтанных сокращений и тонического напряжения (рис. 4). Добавление NaHS на фоне диазоксидов приводило к снижению частоты сокращений такому же, как и в контроле, эффект NaHS на тоническое напряжение не проявлялся, а снижение амплитуды сокращений было выражено в меньшей степени, чем в контроле (рис. 4).

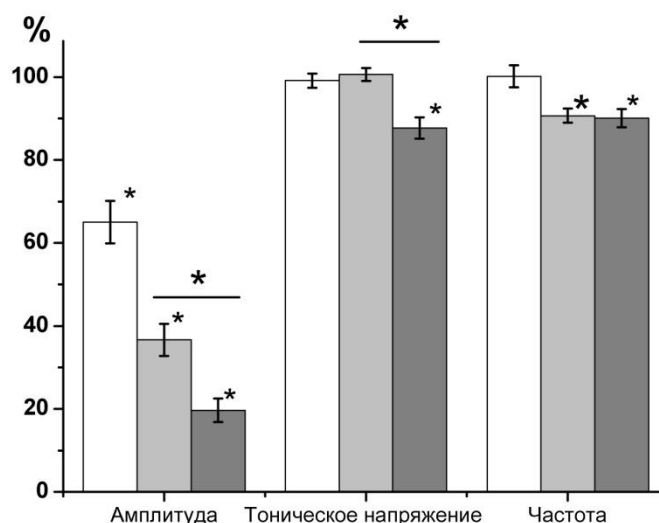


Рис. 4. Эффекты сероводорода на параметры спонтанной активности сегмента тощей кишки крысы на фоне активатора K_{ATP} каналов диазоксидов.

Представлены эффекты диазоксидов (100 мкМ) на параметры относительно контроля (белый столбик), NaHS (200 мкМ) на фоне диазоксидов (серый столбик) и NaHS (200 мкМ) в контроле (темно-серый столбик)

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что как экзогенный, так и эндогенный H_2S вызывали дозозависимое снижение параметров сократительной активности тощей кишки крысы. При этом эффекты $NaHS$ на тоническое напряжение гладкомышечных клеток кишечника могут опосредоваться активацией АТФ-зависимых K -каналов, однако, влияние на амплитуду сокращения связано с другими механизмами действия.

Работа поддержана грантом РФФИ № 14-04-31661

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abe K. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator / K. Abe, H. Kimura // *J. Neurosci.* – 1996. – V. 16. – P. 1066–1071.
2. Beauchamp R.O. A critical review of the literature on hydrogen sulfide toxicity / R.O. Beauchamp, J.S. Bus, J.A. Popp, C.J. Boreiko, D.A. Andjelkovich // *Critical Reviews in Toxicology.* – 1984. – V. 13. – P. 25–97.
3. Distrutti E. 5-Amino-2-hydroxybenzoic acid 4-(5-thioxo-5H-[1,2]dithiol-3yl)-phenyl ester (ATB-429), a hydrogen sulfide-releasing derivative of mesalamine, exerts antinociceptive effects in a model of postinflammatory hypersensitivity / E. Distrutti, L. Sediari, A. Mencarelli et al. // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2006. – V. 319(1). – P. 447–458.
4. Dhaese I. Mechanisms of action of hydrogen sulfide in relaxation of mouse distal colonic smooth muscle / I. Dhaese, I. Van Colen, R.A. Lefebvre // *European Journal of Pharmacology.* – 2009. – V. 628. – P. 179–186.
5. Fiorucci S. The emerging roles of hydrogen sulfide in the gastrointestinal tract and liver / S. Fiorucci, E. Distrutti, G. Cirino, J.L. Wallace // *Gastroenterology.* – 2006. – V. 131. – P. 259–271.
6. Gallego D. The gaseous mediator, hydrogen sulphide, inhibits in vitro motor patterns in the human, rat and mouse colon and jejunum / D. Gallego, P. Clave, J. Donovan et al. // *Neurogastroenterol Motil.* – 2008. – V. 20. – P. 1306–1316.
7. Hennig B. Actions of hydrogen sulphide on ion transport across rat distal colon / B. Hennig, M. Diener // *Br J Pharmacol.* – 2009. – V. 158(5). – P. 1263–1275.
8. Hosoki R. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous smooth muscle relaxant in synergy with nitric oxide / R. Hosoki, N. Matsuki, H. Kimura // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1997. – V. 237. – P. 527–531.
9. Horowitz B., Ward S.M., Sanders K.M. // *Annu. Rev. Physiol.* – 1999. – V. 61. – P. 19–43.
10. Kasperek M.S. Hydrogen sulfide modulates contractile function in rat jejunum / M.S. Kasperek, D.R. Linden, G. Farrugia, M.G. Sarr // *J Surg Res.* – 2012. – V. 175. – P. 234–242.
11. Kubo S. Hydrogen sulfide causes relaxation in mouse bronchial smooth muscle / S. Kubo, I. Doe, Y. Kurokawa, A. Kawabata // *J. Pharmacol. Sci.* – 2007. – V. 104. – P. 392–396.
12. Linden D.R. Endogenous production of H_2S in the gastrointestinal tract: still in search of a physiologic function / D.R. Linden, M.D. Levitt, G. Farrugia, J.H. Szurszewski // *Antioxidants & redox signaling.* – 2010. – V. 12. – P. 1135–1146.
13. Martin G.R. Hydrogen sulphide synthesis in the rat and mouse gastrointestinal tract / G.R. Martin, G.W. McKnight, M.S. Dickey et al. // *Digestive and Liver Disease.* – 2010. – V. 42. – P. 103–109.
14. Mekki M. Emerging role of hydrogen sulfide in colonic physiology and pathophysiology / M. Mekki, D. Collins, N. Docherty et al. // *Inflammatory Bowel Diseases.* – 2011. – V. 17. – P. 1620–1625.
15. Nagao M. Role of hydrogen sulfide as a gasotransmitter in modulating contractile activity of circular muscle of rat jejunum / M. Nagao, J.A. Duenes, M.G. Sarr // *J Gastrointest Surg.* – 2012. – V. 16. – P. 334–343.
16. Schicho R. Hydrogen sulfide is a novel prosecretory neuromodulator in the Guinea-pig and human colon / R. Schicho, D. Krueger, F. Zeller et al. // *Gastroenterology.* – 2006. – V. 131(5). – P. 1542–1552.
17. Tang C.S. Hydrogen sulfide as a new endogenous gaseous transmitter in the cardiovascular system / C.S. Tang, X.H. Li, J.B. Du // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2006. – V. 4. – P. 17–22.

18. Teague B. The smooth muscle relaxant effect of hydrogen sulphide in vitro: evidence for a physiological role to control intestinal contractility / B. Teague, S. Asiedu, P.K. Moore // Br. J. Pharmacol. – 2002. – V. 137. – P. 139–145.
19. Zhao W. The vasorelaxant effect of H₂S as a novel endogenous gaseous KATP channel opener / W.Zhao, J.Zhang, Y.Lu, R.Wang // EMBO J. 20. – 2001. – P. 6008–6016.

Поступила 20.01.2015 г.